

# 从“伏毒”谈病证结合干预肿瘤转移复发

刘立华 宁方玲 高丽霞 魏铭

**【摘要】** 以传统中医“伏毒”理论为切入点,探讨病证结合模式下中医药防治恶性肿瘤术后复发转移的理论依据和方法。将中医证候要素和微观辨证纳入肿瘤转移复发防治领域,指出中医药扶正祛邪及搜剔经络的目的旨在清化“伏毒”,防止肿瘤转移复发。阐述了“伏毒”在肿瘤复发转移中存在的客观基础和临床应用的价值。

**【关键词】** 伏毒; 中医; 恶性肿瘤; 转移复发

**【中图分类号】** R273 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.11.024

**Discussion on intervening tumor metastasis and recurrence with combination of disease and syndrome based on hidden toxin** LIU Li-hua, NING Fang-lin, GAO Li-xia, et al. Department of Oncology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China

Corresponding author: WEI Ming, E-mail: bzmcfywm@126.com

**【Abstract】** To discuss the theoretical basis and method of preventing and treating metastases and recurrences of cancer after surgery with traditional Chinese medicine (TCM) under the mode of combination of disease and syndrome based on the theory of hidden toxin. The TCM syndrome elements and microcosmic syndrome differentiation were subordinated to the prevention and treatment of cancer metastases and recurrences, in order to point out that the objective of strengthening vital qi to eliminate pathogenic factor and cleaning pathogenic factors in collateral channels was cleaning and removing the hidden toxin to prevent the metastases and recurrences of cancer. This paper expounded the objective basis and clinical application value of hidden toxin existed in metastases and recurrences of cancer.

**【Key words】** Hidden toxin; Traditional Chinese medicine; Malignant tumor; Metastasis and recurrence

恶性肿瘤的治疗难点在于即便早期手术切除,仍然存在一定的复发转移风险,而肿瘤一旦复发转移,则意味着极高的死亡率。现代医学强调在手术治疗后,对高风险患者进行放化疗等辅助治疗,完成数月的辅助治疗,患者即进入随访观察阶段,目前尚无其他理想方法有效防治复发转移。以结肠癌为例,I~II期的5年生存率分别是97.1%~71.5%,但术后辅助化疗对这部分患者获益并不明显,即便对能够获益的III期患者,也只能降低7.5%的转移复发率<sup>[1-2]</sup>。

恶性肿瘤手术后,机体淋巴和血液系统仍然存

在着肿瘤亚临床病灶,在适当环境和免疫机制异常状况下,可发生肿瘤着床和生长,与中医伏邪学说所述的“邪气伏藏,待时而动”十分相似。因此,从“伏邪”或“伏毒”立论,病证结合干预恶性肿瘤,或可作为中医药抗肿瘤转移复发的切入点。

## 1 “伏邪”及“伏毒”理论溯源

伏邪之说最早源于《内经》,《素问·生气通天论》云:“春伤于风,邪气留连,乃为洞泄;夏伤于暑,秋为疟;秋伤于湿,上逆而咳,发为痿厥;冬伤于寒,春必病温。”文中论述四时风、寒、暑、湿之邪可潜伏于体内,不即刻发病,反于季后随时气之所变而发病,奠定了伏邪致病理论的基础。《伤寒论·平脉法》最早明确提出伏气病这一概念:“伏气之病,以意候之,今月之内欲有伏气。假令旧有伏气,当须脉之。”至晋代王叔和在《伤寒论序例》中曰“冬令严

作者单位: 256603 滨州医学院附属医院肿瘤科

作者简介: 刘立华(1963-),女,本科,副主任中医师。研究方向: 中医肿瘤。E-mail: byfllh@126.com

通讯作者: 魏铭(1960-),硕士,教授。研究方向: 中医内科。E-mail: bzmcfywm@126.com

寒,……中而即病者,名为伤寒;不即病者,寒毒藏于肌肤,至春变为暑病”,首次提出伏邪所处为肌肤,但主要是以外感之邪论其之所。

后世医家逐渐尝试将这一学说用于其他疾病病因的阐释,如明代吴又可《温疫论》将伏邪致病理论用于温病,指出“凡邪所客,……先伏而后行者,所谓瘟疫之邪,伏于膜原,如鸟栖巢,如兽藏穴”。其后则多在伏邪所处和伏邪外发的途径进行论述,如清喻嘉言谓“冬伤于寒,伏在肌肉;冬不藏精,伏在骨髓;冬不藏精复冬伤于寒,则内外受邪”,柳宝诒《温热逢源》指出“必从经气之虚处而出”。何廉臣则认为,凡伏气温病,皆是伏火。

现代医家则扩展了这一学说,认为不应把“伏邪”单纯囿于温热病范围,在内伤杂病中亦有重要意义,指出“伏毒”是指内外多种致病邪毒潜藏人体,具有伏而不觉,发时始显的病理特性,表现毒性猛烈、病情危重或迁延反复难祛的临床特点,认为“伏毒”既涵盖外感之毒,现今所指的某些感染性疾病,如非典型肺炎、乙肝、巨细胞病毒感染等,更强调内生“伏毒”的广泛性,涉及到免疫性疾病、结缔组织病、肿瘤及某些遗传性疾病<sup>[3]</sup>。

## 2 “伏毒”认识和病证结合抗肿瘤复发转移

绝大多数肿瘤患者接受过手术、化疗及放疗等现代医学治疗后会表现出与原发疾病无关的临床症状和体征,从而影响中医的临床辨证施治。此时,临床往往需辨患者在这一特定时段所表现出的“证”进行治疗,从远期治疗来看,如何针对肿瘤辨“病”治疗则颇具难度,尤其是癌肿被手术切除之后,患者身体机能逐渐恢复,某些病人甚至出现“无证可辨”的状态,但这并不表示患者不具备复发的风险。此时,需据中医“伏毒”认识,对患者进行干预,可将病证有机结合,针对患者正虚邪实的不同进行针对性治疗。

“伏”是隐藏、潜伏之意;“毒”是指随着机体外界环境变化所产生的致病因素。肿瘤前期的病变细胞或手术后残留癌细胞可能为“伏毒”的一种客观存在。恶性肿瘤的发生发展机制复杂,有多种因素参与,在这些因素中有部分属于“伏毒”的范畴,但如果把“伏毒”简单等同于体内癌细胞,则是对癌毒片面理解,缩小了“伏毒”这一概念的含义,限制了其临床指导价值<sup>[4]</sup>。因此,笔者认为肿瘤患者体内的“伏毒”,既包含癌基因、微小癌转移,也包括刺

激肿瘤复发与转移的细胞因子等。

中医学认为“有诸内必形诸外”,凡是体内的疾病,必然在体表(外)有形迹可寻。在特定的生理功能、病理变化、心理状态和外界环境影响等多方面因素作用下,证候在宏观上表现为特定的症状、体征的有机结合,是临床现象的概括和总结。然而,肿瘤是一种特殊的恶性疾病,临床表现有时并不能完全代表其内在的病理本质,这对传统中医辨证治疗提出了挑战。

肿瘤疾病的外在表现,往往与其荷瘤细胞的多寡及机体免疫系统的反应相关。在肿瘤发生的初期,机体荷瘤细胞数较少,免疫反应存在逃逸机制,其外在体征及症状往往不明显;当瘤负荷达到一定程度之后,便会产生相关的症状和体征,如肿块、疼痛、乏力、癌性发热等;如果肿瘤得到切除,瘤负荷迅速减少,此时与肿瘤相关的症状又可能消失。这种病理过程,可用“伏毒”理论去解释。有研究对 218 例术后结直肠癌患者调查显示,恶性肿瘤国际临床分期越晚的病人,其气滞、湿热、瘀血等实证表现越明显,提示“伏毒”与体内瘤负荷相关<sup>[5]</sup>。

辨证论治虽是中医治疗的特色,但对癌病的本质缺乏理论和临床证据的支撑<sup>[6]</sup>,病证结合可以利用现代医学肿瘤疾病的病理、分子机制,结合中医辨证论治,进行个体化治疗,使得疾病共性规律与患病个性特征有机结合,从多个方面认知疾病,明确肿瘤各个阶段的主要矛盾,确立相对应的诊疗方案,有助于提高临床疗效<sup>[7-8]</sup>。

## 3 宏观微观结合辨“伏毒”性质

肿瘤病机概而言之不外“虚、毒、痰、瘀”四端,四者之间常相互夹杂、相兼为患<sup>[9-10]</sup>。“伏毒”并非一个单一的概念,应是痰湿、瘀血、热毒的胶结状态<sup>[11]</sup>。肿瘤的产生往往与血液高黏状态有关,中医认为此为痰、瘀状态,这种微环境更易于肿瘤附着与转移。从临床表现看,出现复发与转移的癌症患者大多见有不同程度的痰瘀互结表现,如肿块、疼痛、出血,舌有瘀斑或舌质紫暗,舌下静脉曲张,脉涩或结代等瘀阻表现;舌苔厚腻或浊,脉弦滑等痰浊表现。伏毒常与瘀血、痰湿胶结,反复发病,缠绵难解。伏毒不能独自发病,尚需风、火、燥、寒等邪气的引发与鼓动,因此其发病既可有风邪致病时的多动、流窜,开泄动摇;火邪的燔灼、炎上,生风动血;寒邪的凝滞、收引,耗伤阳气;也可有湿邪的黏

腻、重浊,困阻脏腑;燥邪的伤津、劫液,干燥固涩<sup>[12]</sup>。

近年来,肿瘤相关基因和血清学指标与肿瘤中医辨证相关性研究显示,不同辨证分型其内在的病理及血清学变化亦不相同,提示“伏毒”的存在有其物质基础。赵静等<sup>[13]</sup>对 300 例肺癌患者的血清肿瘤标志物和临床辨证分型相关性研究发现,痰湿阻滞型以鳞状上皮细胞癌抗原、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 升高较为显著,阴虚内热型以癌胚抗原升高较为显著,气血瘀阻型以神经元特异性烯醇化酶和胃泌素前体释放肽升高较为显著。童凤军<sup>[14]</sup>研究 54 例肺癌患者的中医证型与表皮生长因子受体的表达差异,发现表皮生长因子受体在正常肺组织中不表达,而在痰湿蕴肺型、气滞血瘀型、阴虚热毒型、气阴两虚型中依次增加,痰湿蕴肺型的表皮生长因子受体表达阳性率 35.29%,气阴两虚型的表皮生长因子受体表达阳性率 77.78%,与正常黏膜(表达阳性率 0)比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

#### 4 扶正清化“伏毒”

“正气存内,邪不可干”,正气和伏毒之间的此消彼长决定了肿瘤的发生发展过程,手术及术后放化疗是祛邪,然而邪虽去正气却难复,伏毒并未祛除殆尽。待正气虚损至一定程度,伏毒则发而致病,导致肿瘤复发转移<sup>[15]</sup>。因此,正气是否充沛成为伏毒进退的主要因素。临床也发现,肿瘤的转移与复发往往与患者术后的免疫状态相关,肿瘤患者之所以容易复发是因为其体内存在免疫逃逸机制。正常情况下,肿瘤细胞会被机体免疫系统清除,但在肿瘤微环境下,免疫细胞丧失了对癌细胞的监督与清理,则使其有了潜伏的机会。因此,对于手术后残留肿瘤细胞(“伏毒”)的治疗,重要的是提高机体内环境防御能力,使其不致复发转移。陈卓等<sup>[16]</sup>观察黄芪、党参及其组方对荷视网膜母细胞瘤小鼠  $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$  调节性 T 细胞( $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$  Treg)表达及血清细胞因子水平的影响发现,对照组小鼠  $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$  Treg 表达随荷瘤天数的增加呈上升趋势,而中药治疗则使其呈下调趋势,且可下调白细胞介素-10 水平。中药复方可通过抑制肿瘤微环境中的血管生成,促进 Treg 凋亡,使 Treg 数目减少、T 细胞和 NK 细胞的作用恢复,逆转肿瘤免疫逃逸对机体免疫的抑制作用,从而起到控制肿瘤的作用。

#### 5 搜剔藏伏经络“伏毒”

伏毒之所以缠绵难愈,不仅因其与痰、瘀胶结,也在于其“久病入络”。伏毒具有随气血流窜的特性,脉络之末为气血循行至缓之处,伏毒循流至此往往易于寻找藏身之处。一旦患者体内存在易于其着床生长的微环境,伏毒便潜伏于此。近年来,肿瘤微环境与肿瘤干细胞的研究逐渐成为热点,微环境和肿瘤干细胞的特性解释了“肿瘤遗传异质性”“转移前生境”“失巢凋亡抗性”“肿瘤休眠”“多药耐药”等问题,也为“伏毒”藏于络的理论提供了物质基础的诠释<sup>[17]</sup>。在临床治疗中,可在扶正祛邪的基础上,配伍入络药,如活血化瘀之王不留行、莪术等;也可配伍入络搜刮的虫类药,如蜈蚣、全蝎、土鳖虫等。中医临床善以虫类药物治癥瘕,近年来,虫类药的抗肿瘤作用机制研究也愈发受到重视。邹玺等<sup>[18]</sup>采用四甲基偶氮唑盐(MTT)法测定土鳖虫水提物和醇提物对人胃低分化腺癌 BGC-823 细胞增殖的抑制作用,结果显示其醇提物能显著抑制人胃低分化腺癌 BGC-823 细胞增殖,药物作用 48 小时抑制率最高,并有较好的剂量依赖关系。

总之,现代肿瘤学已经进入分子靶向治疗的领域,通过单个基因的检测与针对性治疗,将肿瘤患者进行群组划分,且在敏感人群中取得了较佳的疗效,使现代医学肿瘤个体化治疗获得了显著进展。这种个体化治疗与中医的辨证治疗相一致,为中西医结合干预肿瘤提供了新的依据与切入点,同时也给病证结合治疗肿瘤带来了新的挑战。从传统中医“伏毒”理论认识入手,采用病证结合诊疗模式,将中医证候要素本质研究和微观辨证研究引入到肿瘤领域,将辨证论治与辨病论治有机结合在一起,有希望在肿瘤治疗领域开创一片新天地。

#### 参 考 文 献

- [1] Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. [J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, (28): 264-271.
- [2] Sobin LH, Wittkind C. TMN classification of malignant tumours [M]. 7th edition. London: Wiley and sons, 2010.
- [3] 周仲瑛. 伏毒新识[J]. 世界中医药, 2007, (2): 73-75.
- [4] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [5] 许云, 赵爱光, 谷晓红, 等. 218 例大肠癌根治术后中医辨证规律的临床研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 938-943.
- [6] 朱尧武, 杨宇飞, 何小宁. 发挥中药在肿瘤症状处理中的作

- 用——兼谈结直肠癌的中医“病证结合辨治”[J]. 医学与哲学, 35(1):15-17.
- [7] 陈可冀, 宋军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要模式[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 2(8):1-5.
- [8] 柴可群, 陈嘉斌, 陈森, 等. 病证结合诊疗模式在肿瘤康复与姑息治疗中的运用[J]. 中医杂志, 2015, 56(1):23-26.
- [9] 钱伯文. 肿瘤的辨证施治[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1980.
- [10] 赵智强, 李嘉. 略论周仲瑛教授的“癌毒”学说及其临床运用[J]. 新中医, 1998, 30(10):6-8.
- [11] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2):111-114.
- [12] 张继烈, 鞠鲤亦. 伏邪与伏毒[J]. 中国医药导报, 2007, 4(23):153.
- [13] 赵静, 戴随, 李会强. 肿瘤标志物联检与肺癌诊断及肺癌与中医辨证分型关系探讨[J]. 陕西中医, 2014, 35(2):184-186.
- [14] 童凤军. 肺癌患者不同证型表皮生长因子受体表达的研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(8):446-447.
- [15] 史大卓, 李芮. 伏气温病与急性白血病——附 30 例临床分析[J]. 山东中医学院学报, 1989, 13(4):38-39.
- [16] 陈卓, 于卫江. 中药有效成分对荷视网膜母细胞瘤小鼠 CD4+CD25+Foxp3+Treg 表达及血清细胞因子水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8):949-952.
- [17] 陈惠, 龚婕宁, 渠景连. 以中医络病理论试论恶性肿瘤发病及其转移的病机证治[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(6):1012-1015.
- [18] 邹玺, 刘宝瑞, 钱晓萍, 等. 土鳖虫提取液对人胃低分化腺癌细胞 BGC-823 的抑制作用[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9):1695-1696.

(收稿日期: 2015-03-18)

(本文编辑: 董历华)